

⑤

Int. Cl. 3:

**C07 D 249/14**

A 61 K 31/41

⑩ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**BEST AVAILABLE COPY**

**Ständeneigentum**

**DE 29 10 330 A 1**

⑪

**Offenlegungsschrift 29 10 330**

⑫

Aktenzeichen:

**P 29 10 330,8**

⑬

Anmeldetag:

**16. 3. 79**

⑭

Offenlegungstag:

**2. 10. 80**

⑮

Unionspriorität:

① ② ③

⑯

Bezeichnung:

**1-Phenyl-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel**

⑰

Anmelder:

**Hoechst AG, 6000 Frankfurt**

⑱

Erfinder:

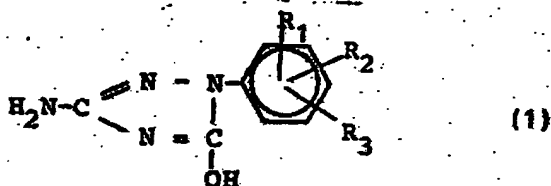
**Loewe, Heinz, Dipl.-Chem. Dr., 6233 Kelkheim; Urbanietz, Josef, 6231 Schwalbach; Alpermann, Georg, Dr., 6240 Königstein**

**DE 29 10 330 A 1**

Patentansprüche:

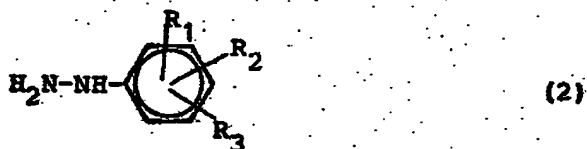
2910330

- (1) 1-Phenyl-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazolderivate der Formel (1)

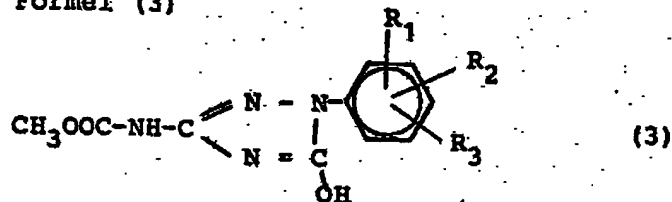


- 10 in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden sein können und Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, wobei im Falle der Substitution durch 2 Alkylgruppen in ortho-position zueinander die beiden Alkyle mit zusammen 4 C-Atomen einen Ring bilden können,
- 15 Alkoxy mit 1 - 4 C-Atomen, Halogen oder Trifluormethyl in der  $R_1$  und/oder  $R_2$  auch Wasserstoff und unabhängig davon  $R_3$  auch gegebenenfalls substituiertes Phenoxy bedeuten.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (1),  
 20 dadurch gekennzeichnet, daß man ein  
 a) Phenylhydrazinderivat der Formel (2)



in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, mit S-Methyl-bis-methoxycarbonyl-isothioharnstoff umgesetzt und das erhaltene 1,2,4-Triazol-derivat der Formel (3)



35

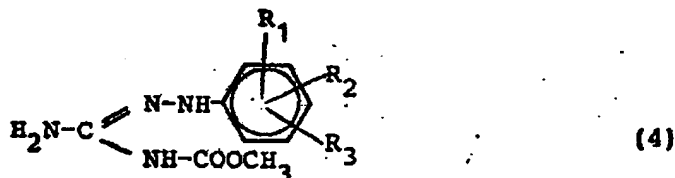
030040/0041

ORIGINAL INSPECTED

in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, im alkalischen Medium verseift,

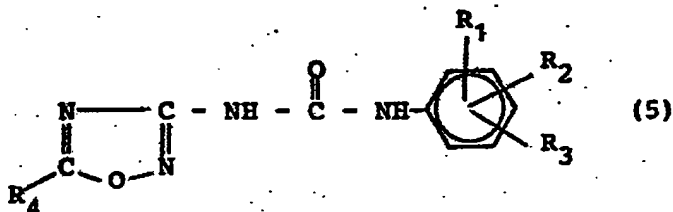
b) ein Phenylhydrazinderivat der Formel (2), in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, mit S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff bei erhöhter Temperatur umgesetzt,

c) ein Phenylhydrazinderivat der Formel (2), in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben- mit O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isoharnstoff oder S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff umgesetzt und die erhaltenen Guanidinderivate der Formel (4)

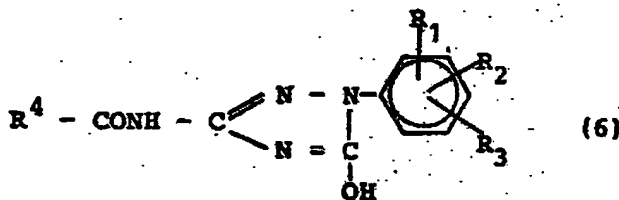


in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, mit Alkali behandelt,

d) ein 1,2,4-Oxdiazolderivat der Formel (5)



in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für in Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben und  $R_4$  für Methyl oder Phenyl steht, mit Alkali zu einem 1,2,4-Triazolderivat der Formel (6) umgesetzt,



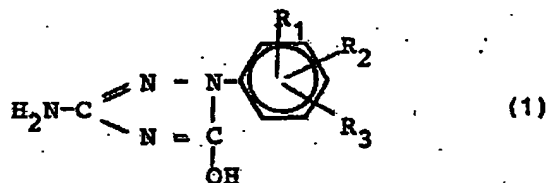
in der die Substituenten die für Formel (5) angegebenen Bedeutungen haben, besitzen, und diese Verbindung im sauren Medium verseift.

- 5 Als Bedeutungen für die Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  in den Formeln (1) bis (6) seien  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  beispielhaft genannt: Alkyl wie Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl, n-, iso- und tert. Butyl, vorzugsweise Methyl; Alkoxy wie Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propoxy sowie n-, iso- und tert. Butoxy, vorzugsweise Methoxy;
- 10 und Halogen wie Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Chlor.
3. Arzneimittel, gekennzeichnet durch den Gehalt an - oder bestehend aus - der Verbindung nach Anspruch 1.
4. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Behandlung von Entzündungen, rheumatischen Beschwerden oder der multiplen Sklerose.

1-Phenyl-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazolderivate,  
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung  
als Arzneimittel

Es ist bekannt, daß man durch Umsetzen von Phenylhydrazin mit S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff unter Abspaltung von Methylmercaptan und Methanol 1-Phenyl-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol erhält (K.Mohan, K. Bhramaramba und R.V.Venkataratnam, Chem.Ind. 1978, 125). Ferner ist bekannt, daß man das nämliche Produkt auch durch Verseifung von 1-Phenyl-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol oder 1-Phenyl-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol erhält, das seinerseits aus 5-Methyl-3-(N-phenyl-ureido)-1,2,4-oxdiazol bzw. 5-Phenyl-3-(N-phenyl-ureido)-1,2,4-oxdiazol durch Ringschluß im alkalischen Medium zugänglich ist (M.Ruccia und N.Vivona, J.chem.Soc. D 1970, 866).

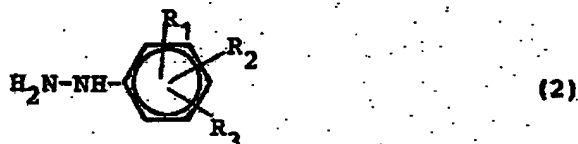
Gegenstand der Erfindung sind 1-Phenyl-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazolderivate der Formel (1)



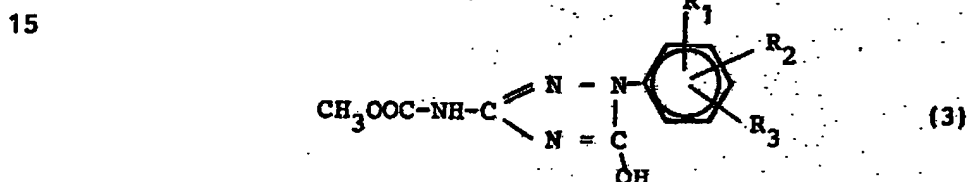
in der  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  gleich oder verschieden sein können und Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, wobei im Falle der Substitution durch 2 Alkylgruppen in ortho-position zueinander die beiden Alkyle mit zusammen 4 C-Atomen einen Ring bilden können, Alkoxy mit 1 - 4 C-Atomen, Halogen oder Trifluormethyl in der  $\text{R}_1$  und/oder  $\text{R}_2$  auch Wasserstoff und unabhängig davon  $\text{R}_3$  auch gegebenenfalls substituiertes Phenoxy bedeuten.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (1), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein

- 5 a) Phenylhydrazinderivat der Formel (2)



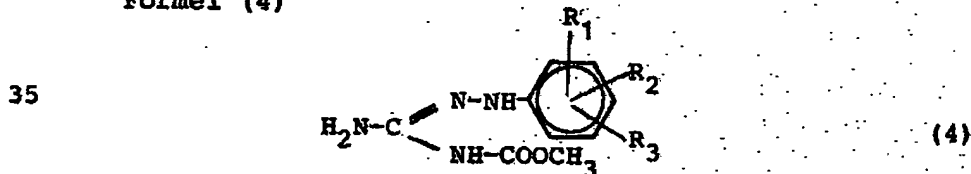
in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, mit S-Methyl-bis-methoxycarbonyl-isothioharnstoff umgesetzt und das erhaltene 1,2,4-Triazol-derivat der Formel (3)



- 20 in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, im alkalischen Medium verseift,

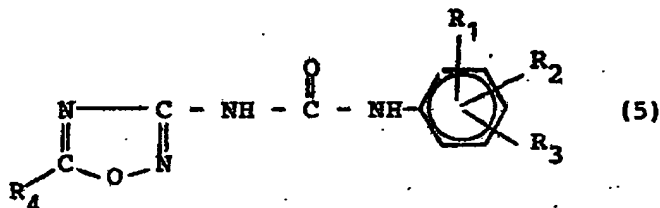
- 25 b) ein Phenylhydrazinderivat der Formel (2), in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben, mit S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff bei erhöhter Temperatur umgesetzt,

- 30 c) ein Phenylhydrazinderivat der Formel (2), in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben- mit O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isoharnstoff oder S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff umgesetzt und die erhaltenen Guanidinderivate der Formel (4)

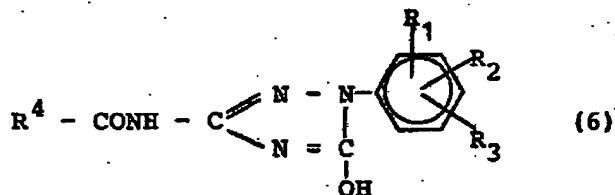


6.

d) ein 1,2,4-Ox Diazolderivat der Formel (5)



in der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die für in Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben und  $R_4$  für Methyl oder Phenyl steht, mit Alkali zu einem 1,2,4-Triazololderivat der Formel (5) umgesetzt,



20 in der die Substituenten die für Formel (5) angegebenen Bedeutungen haben, besitzen, und diese Verbindung im sauren Medium verseift.

25 Als Bedeutungen für die Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$   
in den Formeln (1) bis (6) seien  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  bei-  
spielhaft genannt: Alkyl wie Methyl, Äthyl, n- und i-  
Propyl, n-, iso- und tert. Butyl, vorzugsweise Methyl;  
Alkoxy wie Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propoxy sowie n-,  
iso- und tert. Butoxy, vorzugsweise Methoxy;  
30 und Halogen wie Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugs-  
weise Chlor.

Die Phenoxygruppe kann ein- oder zweimal durch Halogen, vorzugsweise Chlor, oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, substituiert sein.

- 5 Zur Durchführung der Reaktion nach a) erhitzt man ein 1,2,4-Triazolderivat der Formel (3) in wäßrigem Alkali, wie Natron- oder Kalilauge, je nach Reaktivität des vorliegenden speziellen Derivates eine halbe bis zu fünf Stunden am Rückfluß und neutralisiert sodann mit einer
- 10 anorganischen oder organischen Säure, beispielsweise mit Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure oder Milchsäure.

Als Triazolderivate der Formel (3) kommen hierfür infrage

- 15 1-(4-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 20 1-(3-Ethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-Propyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-tert. Butyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
- 25 1,2,4-triazol  
1-(4-Chlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-Chlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,3-triazol
- 30 1-(2-Chlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Brom-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Jod-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-
- 35 1,2,4-triazol  
1-(4-Fluor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

- 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 5 1-(2-Methoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 1-(4-Ethoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 1-(4-Propoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
10 1,2,4-triazol
- 1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 1-(4-n-Butoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 15 1-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
20 1,2,4-triazol
- 1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 25 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 1-(2,3-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 1-(2,4-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
30 1,2,4-triazol
- 1-(2,5-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 1-(2,6-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 35 1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol
- 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol

- 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 5 1-(2,3-Tetramethylen-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(3,4-Tetramethylen-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol,  
 welche gemäß dem Verfahren nach a) folgende 1,2,4-Triazol-  
 10 derivate der Formel (1) liefern:

- 1-(4-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(3-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(2-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 15 1-(3-Äthyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(3-Propyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(3-tert. Butyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(4-Chlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(3-Chlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 20 1-(2-Chlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(4-Brom-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(4-Jod-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(4-Fluor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 25 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(2-Methoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(4-Äthoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(4-Propoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 30 1-(4-n-Butoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 35 1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
 1-(2,3-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol

- 1-(2,4-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2,5-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2,6-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
5 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol  
1-(2,3-Tetramethylen-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-  
10 hydroxy  
1-(3,4-Tetramethylen-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-  
triazol.

- Zur Durchführung der Reaktion nach b) erhitzt man ein  
15 Phenylhydrazin-Derivat der Formel (2) in einem hochsiedenden alkoholischen Lösungsmittel wie Methylglykol mit S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff zweckmäßig in Gegenwart katalytischer Mengen einer starken organischen Säure wie p-Toluol-sulfonsäure, mehrere Stunden (je nach  
20 Reaktivität des eingesetzten Phenylhydrazinderivates) auf eine erhöhte Temperatur zwischen 60 und 140°C, vorzugsweise bis zum Sieden des eingesetzten Lösungsmittels. Die Isolierung der Reaktionsprodukte der Formel (1) geschieht vornehmlich durch Eindampfen des Reaktionsgemisches,  
25 vorzugsweise unter vermindertem Druck, und Verrühren des Rückstandes mit einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem Alkohol, insbesondere Methanol, und Absaugen des ausgefallenen Kristallisats.
- 30 Die hierfür infrage kommenden Phenylhydrazinderivate der Formel (2) sind die nämlichen, wie sie für das Verfahren nach a) beschrieben wurden. Ebenso entsprechen die erhaltenen Reaktionsprodukte denjenigen, wie sie nach Verfahren a) erhalten werden.

35

Zur Durchführung der Reaktion nach c) verfährt man analog dem Verfahren a), indem man ein Guanidinderivat der Formel 4) mit wässrig-alkoholischem Alkali behandelt. Hierzu eignen sich Mischungen von wässrigen Lösungen anorganischer und starker organischer Basen, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid und alkoholischen Lösungsmitteln, wie Methanol, Äthanol oder Propanol.

Als geeignete Ausgangsmaterialien seien folgende Guanidin-derivate der Formel (4) genannt

- N-(4-Methyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(3-Methyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(2-Methyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- 15 N-(3-Äthyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(3-Propyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(3-tert. Butyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(4-Chlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(3-Chlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- 20 N-(2-Chlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(4-Brom-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(4-Jod-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(4-Fluor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(4-Methoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- 25 N-(3-Methoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(2-Methoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(4-Äthoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(4-Propoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(4-Isopropoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- 30 N-(4-n-Butoxy-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(2,3-Dimethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(2,4-Dimethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(2,5-Dimethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(2,6-Dimethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- 35 N-(3,4-Dimethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(3,5-Dimethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin
- N-(2,3-Dichlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin

- N-(2,4-Dichlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin  
N-(2,5-Dichlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin  
N-(2,6-Dichlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin  
N-(3,4-Dichlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin  
5 N-(3,5-Dichlor-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin  
N-(3-Trifluormethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin  
N-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-  
guanidin  
N-(2,3-Tetramethylen-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-  
10 guanidin  
N-(3,4-Tetramethylen-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-  
guanidin.

Zur Durchführung der Reaktion nach d) wird ein 1-Phenyl-  
15 3-acylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol-derivat der Formel (6)  
mit einem verseifenden Agens vorzugsweise einer starken  
anorganischen Säure wie Salzsäure, am Rückfluß erhitzt.  
Die Reaktionsdauer richtet sich nach der Reaktivität der  
eingesetzten Ausgangsmaterialien und kann zwischen einer  
20 und zehn Stunden liegen. Die Isolierung erfolgt durch Neu-  
tralisieren des Reaktionsgemisches, vorzugsweise mit einer  
anorganischen Base wie Natron- oder Kalilauge.

Für das Verfahren d) geeignete 1,2,4-Triazol-derivate  
25 sind insbesondere

- 1-(4-Methyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-Methyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2-Methyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
30 1-(3-Äthylen-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-Propyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-tert. Butyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-  
triazol  
1-(4-Chlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
35 1-(3-Chlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2-Chlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Brom-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol

- 1-(4-Iodo-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Fluor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Methoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-Methoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
5 1-(2-Methoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Ethoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Propoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
10 1-(4-n-Butoxy-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
15 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
20 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2,3-Dichlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
25 1-(2,4-Dichlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2,5-Dichlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2,6-Dichlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
30 1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(Trifluormethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
35 1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol

- 1-(2,3-Tetramethylen-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3,4-Tetramethylen-phenyl)-3-acetamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 5 1-(4-Methyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-Methyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2-Methyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-Ethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-Propyl-phenyl)-3-benzamid-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 10 1-(3-tert. Butyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Chlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-Chlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2-Chlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 15 1-(4-Brom-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Jod-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Fluor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Methoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3-Methoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 20 1-(2-Methoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Ethoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Propoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(4-Isopropoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 25 1-(4-n-Butoxy-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 30 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 35 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
1-(2,3-Dichlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol

- 1-(2,4-Dichlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 1-(2,5-Dichlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 1-(2,6-Dichlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 5 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 10 1-(2,3-Tetramethylen-phenyl)-3-benzamido-5-hydroxy-1,2,4-triazol
- 1-(3,4-Tetramethylen-phenyl)-3-benzamidq-5-hydroxy-1,2,4-triazol.

- 15 Die als Zwischenprodukte benötigten 1,2,4-Triazolderivate der Formel (3) stellt man durch Umsetzen von Phenylhydrazinderivaten der Formel (2), in denen R und n die für Formel (1) angegebene Bedeutung haben, mit S-Methyl-bis-methoxycarbonyl-isothioharnstoff in Lösungsmitteln wie
- 20 niedrigen Alkoholen oder Estern organischer Säuren dar, wie beispielsweise Methanol oder Essigester. Die Isolierung geschieht durch Absaugen des bereits in der Hitze ausfallenden Rohproduktes, das durch Umfällen mit verdünnter Lauge und einer Säure, wie beispielsweise Essigsäure,
- 25 gegebenenfalls unter Zusatz eines Absorptionsmittels wie Aktivkohle gereinigt wird und erforderlichenfalls aus einem Lösungsmittel wie Methylglykol umkristallisiert wird.

- Die Guanidinderivate der Formel (4), in denen R und n
- 30 die für Formel (1) angegebenen Bedeutungen haben werden erhalten, indem man Phenylhydrazinderivate der Formel (2) mit S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharnstoff in einem niedrig siedenden Alkohol wie Methanol umsetzt oder aber die Umsetzung mit O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isoharnstoff vornimmt, wobei eine katalytische Menge einer
- 35 starken vorzugsweise organischen Säure zugesetzt werden muß; genannt sei hier die p-Toluol-sulfonsäure. Das

Reaktionsprodukt scheidet sich bereits in der Hitze ab und ist nach dem Absaugen des erkalteten Reaktionsgemisches für die weitere Verarbeitung genügend rein.

Die Guanidinderivate der Formel (4) brauchen zur Darstellung der Verfahrensprodukte nicht isoliert zu werden. Man kann die Reaktion auch so führen, daß man aus den Phenylhydrazinderivaten der Formel (2) zuerst im sauren Medium die Guanidinderivate der Formel (4) entstehen läßt und zum Reaktionsgemisch alsdann Alkali im Überschuß fügt, wobei sich die Verfahrensprodukte der Formel (1) bilden.

Die 3-Acylaminotriazolderivate der Formel (6) erhält man durch Umsetzung von 1,2,4-Oxdiazolderivaten der Formel (5) mit wäßrig alkoholischen Alkalien wie einer Lösung von Kaliumhydroxid in einem Gemisch aus Äthanol und Wasser bei erhöhter Temperatur.

Die 1,2,4-Oxdiazolderivate der Formel (5) schließlich entstehen durch Reaktion von 5-Methyl- oder 5-Phenyl-3-amino-1,2,4-oxdiazol mit im Ring entsprechend substituierten Phenylisocyanaten.

Die Verfahrensprodukte sind wertvolle Pharmazeutika mit ausgeprägten antiinflammatorischen und diuretischen, sowie auch analgetischen und fiebersenkenden Eigenschaften.

Beispiel 1

Man erhitzt 70 g 1-(3-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonyl-  
amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol in 700 ml 2 n Natronlauge  
eine halbe Stunde am Rückfluß. Anschließend wird mit  
Eisessig neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt, mit  
5 Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet.  
Man erhält 1-(3-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-  
triazol in einer Ausbeute von 48 g mit F.P. 212°C.

Zur Darstellung des als Ausgangsmaterial benötigten  
10 1-(3-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazols werden 32 g 3-Methyl-phenylhydrazin in 150  
ml Methanol mit 53,2 g S-Methyl-bis methoxycarbonyl-iso-  
thioharnstoff 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Man läßt  
erkalten und saugt nach Stehen über Nacht das ausgefallene  
15 1-(3-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol ab. Zur Reinigung wird es in 1 l n Natron-  
lauge kalt verrührt, Kohle dazugefügt und über einen  
beschichteten Filter filtriert. Das Filtrat wird  
mit Essigsäure angesäuert und der Niederschlag nach zw-  
20 schenzeitlichem Erhitzen und Wiederabkühlen abgesaugt.  
Durch Umkristallisieren aus Methylglykol erhält man das  
Ausgangsmaterial in reiner Form, Ausbeute 53 g, F.P. 197°C.

Nach analoger Arbeitsweise werden dargestellt

- 25 a) aus 1-(4-Methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol vom F.P. 243°C  
das 1-(4-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
vom F.P. 248°C
- 30 b) aus 1-(4-Chlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol vom F.P. 260°C  
das 1-(4-Chlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
vom F.P. 270°C
- 35 c) aus 1-(3-Chlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol vom F.P. 230°C

- das 1-(3-Chlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol  
vom F.P. 238°C
- d) aus 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-  
hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 253°C
- 5 das 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-  
triazol vom F.P. 275°C
- e) aus 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-carbomethoxyamino-5-  
hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 275°C
- das 1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-  
10 triazol vom F.P. 257°C
- f) aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-  
hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 225°C
- das 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol-  
vom F.P. 230°C
- 15 g) aus 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-  
hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 225°C
- das 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-tria-  
zol vom F.P. 217°C
- h) aus 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-  
20 5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 243°C
- das 1-(3-Trifluormethyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-  
triazol vom F.P. 229°C
- i) aus 1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-5-hy-  
droxy-1,2,4-triazol vom F.P. 200°C
- 25 das 1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-tria-  
zol vom F.P. 203°C
- j) aus 1-(3-Methoxy-4-chlor-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-  
5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 260°C
- das 1-(3-Methoxy-4-chlor-phenyl)-amino-5-hydroxy-1,2,4-  
30 triazol vom F.P. 268°C
- k) aus 1-(3-Chlor-5-methyl-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-  
5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 254°C
- das 1-(3-Chlor-5-methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-  
triazol vom F.P. 253°C
- 35 l) aus 1-(3-Methyl-4-phenoxy-phenyl)-3-methoxycarbonyl-  
amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 218°C
- das 1-(3-Methyl-4-phenoxy-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-

1,2,4-triazol vom F.P. 200°C

m) aus 1-(2,3-Tetramethylen-phenyl)-3-methoxycarbonyl-  
amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 191°C

das 1-(2,3-Tetramethylen-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol vom F.P. 215°C

n) aus 1-(3,4-Tetramethylen-phenyl)-3-methoxycarbonylamino-  
5-hydroxy-1,2,4-triazol vom F.P. 248°C

das 1-(3,4-Tetramethylen-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-  
1,2,4-triazol vom F.P. 251°C.

### Beispiel 2

Man erhitzt 12,2 g 3-Methyl-phenylhydrazin in 25 ml Methyl-  
glykol mit 14,8 g S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothio-  
harnstoff in Gegenwart von 100 mg p-Toluol-sulfonsäure 4  
Stunden am Rückfluß. Man engt die Lösung/s. vorstehende  
Seiten/ein und verrührt den Rückstand mit 100 ml Methanol.  
Nach einer Stunde saugt man den gekühlten Kristallbrei ab  
und wäscht ihn zweimal mit Methanol. Ausbeute 7 g F.P.  
212°C. Das Reaktionsprodukt ist identisch mit dem nach  
Beispiel 1 gewonnenen 1-(3-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hy-  
droxy-1,2,4-triazol.

### Beispiel 3

Man erhitzt ein Gemisch aus 10 g N-(3-Methyl-phenylamino)-  
N'-methoxycarbonyl-guanidin, 25 ml Methanol und 50 ml 2 n  
Natronlauge 10 Minuten am Rückfluß und neutralisiert die  
Lösung mit 60 ml 2 n Essigsäure, wobei ein Brei von 1-(3-  
Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol ausfällt.  
Es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 8,5 g  
mit einem F.P. von 212°C. Das Reaktionsprodukt ist iden-  
tisch mit dem nach Beispiel 1 erhaltenen.

Zur Darstellung des als Ausgangsmaterial benötigten  
N-(3-Methyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin  
werden 12,1 g 3-Methyl-phenylhydrazin in 25 ml Methanol  
mit 15,5 g O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isoharnstoff  
5 und 50 mg p-Toluol-sulfonsäure 6 Stunden am Rückfluß er-  
hitzt, wobei sich nach einer halben Stunde das Reaktions-  
produkt abzuscheiden beginnt.  
Es wird am nächsten Tag abgesaugt und mit Methanol ge-  
waschen. Nach dem Trocknen auf dem Dampfbad Ausbeute  
10 10,2 g, F.P. 198°C.

An Stelle von O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isoharnstoff  
kann man auch S-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isothioharn-  
stoff verwenden, wenn man bei der Reaktion mit 3-Methyl-  
15 phenylhydrazin nicht, wie in Beispiel 2 beschrieben, Methyl-  
glykol, sondern Methanol verwendet. Nach einstündigem  
Kochen und analoger Aufarbeitung erhält man 8,2 g  
N-(3-Methyl-phenylamino)-N'-methoxycarbonyl-guanidin vom  
F.P. 198°C.

20

O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isoharnstoff seinerseits  
wird erhalten, wenn man ein Gemisch aus 246 g O-Methyl-  
isoharnstoffsulfat und 325 ml Wasser bei 10° nacheinander  
25 mit 198,5 g Chlorameisensäuremethylester und dann 680 g  
25%iger Natronlauge unter Rühren versetzt. Am nächsten  
Tag wird das Reaktionsgemisch dreimal mit je 500 ml Essig-  
ester ausgeschüttelt und die Extrakte nach dem Trocknen  
mit Natriumsulfat eingedampft.  
30 Man erhält 139 g O-Methyl-mono-methoxycarbonyl-isoharn-  
stoff vom F.P. 42°C.

Beispiel 4

Man erhitzt ein Gemisch aus 12,2 g 3-Methyl-phenylhydrazin in 25 ml Methanol mit 13,5 g O-Methyl-methoxycarbonyl-isoharnstoff und 6 ml Eisessig eine halbe Stunde am Rückfluß. Zu dem entstandenen Brei fügt man 50 ml Wasser und  
5 15 ml konz. Natronlauge und erhitzt weitere 20 Minuten am Rückfluß, wobei eine rötliche Lösung entsteht. Diese wird noch heiß mit Eisessig neutralisiert, wobei sich das 1-(3-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol abscheidet. Nach Stehen bei Zimmertemperatur saugt man es ab und wäscht  
10 mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen auf dem Dampfbad erhält man 15,4 g reines Reaktionsprodukt vom F.P. 212°C, das identisch mit dem nach Beispiel 1 gewonnenen Verfahrensprodukt ist.

15 Beispiel 5

Man erhitzt ein Gemisch aus 7 g 1-(3-Methyl-phenyl)-3-acetylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol in 70 ml 2 n Salzsäure 6 Stunden am Rückfluß, neutralisiert anschließend  
20 mit Natronlauge und saugt das ausgefallene 1-(3-Methyl-phenyl)-3-amino-5-hydroxy-1,2,4-triazol ab, das nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen auf dem Dampfbad identisch mit dem nach Beispiel 1 gewonnenen Verfahrensprodukt ist.

25 Das als Ausgangsmaterial benötigte 1-(3-Methyl-phenyl)-3-acetylamino-5-hydroxy-1,2,4-triazol wird erhalten, indem man 10,3 g 5-Methyl-3-(N-(3-methyl-phenyl)-ureido)-1,2,4-oxadiazol mit 4,0 g KOH in einem Gemisch aus 240 ml Äthanol und 60 ml Wasser 1,5 Stunden lang am Rückfluß  
30 erhitzt und das Reaktionsprodukt nach dem Erkalten durch Absaugen isoliert.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**